


DE2026409**Patent number:** DE2026409**Publication date:** 1970-12-03**Inventor:****Applicant:****Classification:****- international:** **A61K31/19; C07C69/712; A61K31/185; C07C69/00;**
(IPC1-7): A61K27/00**- european:** A61K31/19; C07C69/712**Application number:** DE19702026409 19700529**Priority number(s):** FR19690017543 19690529**Also published as:** GB1265114 (A)
FR2043488 (A1)
ES380119 (A)
CH534653 (A5)
BE751089 (A)**Report a data error here**

Abstract not available for DE2026409

Abstract of corresponding document: **GB1265114**

1,265,114. 3,3,5 - Trimethylcyclohexyl [alpha]- (p - chlorophenoxy) - isobutyrate. ROUSSEL UCLAF. 29 May, 1970 [29 May, 1969], No. 26094/70. Heading C2C. Novel 3,3,5-trimethylcyclohexyl [alpha]-(p-chloro- phenoxy)-isobutyrate, in the form of the cis- or trans-isomer or a mixture thereof, is prepared by reaction of a-(p-chlorophenoxy)-isobutyric acid or a functional derivative thereof with the corresponding isomer or isomer mixture of 3,3,5- trimethylcyclohexanol. Pharmaceutical compositions having hypotensive and peripheral vasodilatory activity comprise, as active ingredient, at least one geometrical isomer of 3,3,5-trimethylcyclohexyl [alpha]-(p-chlorophenoxy)-isobutyrate, in association with at least one pharmaceutical carrier or excipient, and may be administered buccally, rectally or transcutaneously.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 69/66

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 o, 25

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2026 409

Aktenzeichen: P 20 26 409.9

Anmeldetag: 29. Mai 1970

Offenlegungstag: 3. Dezember 1970

Ausstellungspriorität: —

54

Unionspriorität

53

Datum:

29. Mai 1969

53

Land:

Frankreich

51

Aktenzeichen:

6917543

54

Bezeichnung:

Neue Derivate der p-Chlorphenoxyisobuttersäure und Verfahren zu deren Herstellung

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Roussel-Uclaf, Paris

Vertreter:

Zumstein sen., Dr. F.; Assmann, Dr. E.; Koenigsberger, Dr. R.; Holzbauer, Dipl.-Phys. R.; Zumstein jun., Dr. F.; Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Clemence, François, Rosny sous Bois; Le Martret, Odile, Paris (Frankreich).

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DI 2026409

ORIGINAL INSPECTED

• 11.70 009 849/2079

5/100

2026409

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann
Dr. R. Koenigsberger - Dipl.-Phys. R. Holzbauer - Dr. F. Zumstein jun.
PATENTANWÄLTE

TELEFON: SAMMEL-NR. 22 59 41
TELEX 529979
TELEGRAMME: ZUMPAT
POSTSPECKKONTO: MÜNCHEN 91189
BANKKONTO:
BANKHAUS H. AUFHAUSER

8 MÜNCHEN 2,
BRAUHAUSSTRASSE 4/III

95/N
Cas 1345 D

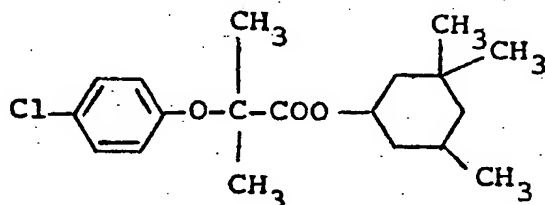
ROUSSEL-UCLAF, Paris/Frankreich
=====

Neue Derivate der p-Chlorphenoxyisobuttersäure und
=====

Verfahren zu deren Herstellung
=====

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Derivate der p-Chlorphenoxyisobuttersäure sowie ein Verfahren zu Herstellung dieser Verbindungen.

Sie betrifft insbesondere die p-Chlorphenoxyisobuttersäure-3,3,5-trimethylcyclohexylester der Formel



in der cis-Form oder in der trans-Form oder in der Mischung.

009849/2079

Diese Verbindungen besitzen wichtige hypolipämische Eigenschaften sowie eine merkliche periphere vasodilatatorische Wirksamkeit. Sie können auf Grund dieser Tatsache therapeutische Anwendung finden.

Das Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, das auch ein Ziel der vorliegenden Erfindung ist, ist im wesentlichen dadurch gekennzeichnet, daß man die p-Chlorphenoxyisobuttersäure oder eines ihrer funktionellen Derivate auf das 3,3,5-Trimethylcyclohexanol einwirken läßt und den p-Chlorphenoxyisobuttersäure-3,3,5-trimethylcyclohexylester erhält.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann noch durch die folgenden Punkte charakterisiert werden:

Das funktionelle Derivat der p-Chlorphenoxyisobuttersäure ist das Anhydrid oder ein Halogenid, wie das Chlorid oder das Bromid, und die Umsetzung wird durchgeführt in Anwesenheit einer tertiären Base, wie Pyridin oder Triäthylamin, durch mäßiges Erwärmen oder bei Raumtemperatur.

Die Veresterung wird durch die p-Chlorphenoxyisobuttersäure in Anwesenheit eines sauren Katalysators bewirkt, und man arbeitet in Gegenwart von Benzol oder jedes anderen Lösungsmittels, das mit dem im Verlaufe der Veresterung gebildeten Wasser ein Azeotrop bildet, wodurch man das Wasser kontinuierlich entfernen kann.

Die Veresterung durch die p-Chlorphenoxyisobuttersäure kann in Anwesenheit eines Carbodiimids ausgeführt werden.

Die p-Chlorphenoxyisobuttersäure-3,3,5-trimethylcyclohexylester werden auf buccalem, rektalem oder transkutanem Wege verabreicht. Sie können vorliegen in Form von injizierbaren Lösungen oder Suspensionen, in Form von Tabletten, umhüllten Tabletten, Oblatenkapseln, Kapseln, Granulaten, Emulsionen, Sirupen und Suppositorien. Diese pharmazeutischen Formen wer-

den gemäß üblichen Techniken hergestellt.

Sie dienen zur Behandlung der akuten oder chronischen Hyperlipämie, der Atheromatose, der hepatitischen oder toxischen Steatosen und zur Behandlung von Lipoidnephrosen.

Die brauchbare Dosierung liegt zwischen 0,25 g und 0,50 g pro Verabreichung und 1,5 g und 2 g pro Tag bei Erwachsenen in Abhängigkeit von dem Verabreichungsweg.

Die folgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung, ohne sie jedoch zu beschränken.

Beispiel 1

p-Chlorphenoxyisobuttersäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester

Man fügt 36,7 g p-Chlorphenoxyisobuttersäurechlorid zu einer Lösung von 21,3 g cis-3,3,5-Trimethylcyclohexanol in 150 ccm Pyridin und erwärmt während 1 Stunde auf 75°C. Man kühlt ab, trennt den Pyridinchlorhydrat-Niederschlag ab und destilliert das Pyridin unter vermindertem Druck ab. Man löst den Rückstand in Äther, wäscht die ätherische Phase mit Wasser, dann mit einer wässrigen verdünnten Kaliumcarbonatlösung. Man verdampft das Lösungsmittel und destilliert unter vermindertem Druck. Man erhält 38,5 g p-Chlorphenoxyisobuttersäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester in Form eines öligen Produkts, das löslich ist in Alkohol und Äther, unlöslich in Wasser und dessen Siedepunkt 145°C bei einem Druck von 0,2 mm Hg beträgt (Ausbeute: 77 %).

Analyse: $C_{19}H_{27}ClO_3 = 338,86$

Berechnet: C 67,34 H 8,03 Cl 10,46 %

Gefunden: 67,1 7,9 10,4

I.R.-Spektrum:

Banden bei 1710, 1290, 1100, 830 und 660 cm^{-1} .

U.V.-Spektrum (Äthanol):

Max. bei 225 und 277 $\text{m}\mu$

Soweit bekannt, ist diese Verbindung in der Literatur nicht beschrieben.

Das Ausgangsprodukt, das p-Chlorphenoxyisobuttersäurechlorid, erhält man gemäß dem von M. JULIA, Bull.Soc.Chem., 1956, Seite 778 beschriebenen Verfahren.

Beispiel 2p-Chlorphenoxyisobuttersäure-trans-3,3,5-trimethylcyclohexylester

Geht man vor wie in Beispiel 1, ausgehend von trans-3,3,5-Trimethylcyclohexanol und dem p-Chlorphenoxyisobuttersäurechlorid, so erhält man den p-Chlorphenoxyisobuttersäure-trans-3,3,5-trimethylcyclohexylester in Form von farblosen Kristallen, die in Alkohol und Äther löslich sind, sich in Wasser nicht lösen und bei 48°C schmelzen (Ausbeute: 62 %).

Analyse:

Berechnet: Cl 10,46 %

Gefunden: 10,39

U.V.-Spektrum (Äthanol):

Max. bei 227 und 280 $\text{m}\mu$

I.R.-Spektrum (Nujol):

Banden bei 1720, 1220, 1100, 825 und 660 cm^{-1}

Soweit bekannt, ist diese Verbindung in der Literatur nicht beschrieben.

009849/2079

Pharmakologische Untersuchung

1.) Bestimmung der akuten Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an Gruppen von 10 Mäusen mit einem Gewicht von 18 bis 22 g bestimmt. Der p-Chlorphenoxyisobuttersäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester wurde in Suspension in gummihaltigem Wasser in steigenden Dosen verabreicht, entweder auf oralem oder intraperitonealem Wege.

Die Tiere wurden während einer Woche unter Überwachung gehalten. Die mittlere letale Dosis (LD_{50}) wurde graphisch durch das Verfahren von Dragstedt und Lang bestimmt.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Intraperitoneale Verabreichung: LD_{50} oberhalb 2 g/kg
Orale Verabreichung: LD_{50} oberhalb 3 g/kg

2.) Bestimmung der subakuten Toxizität:

Man bestimmt die subakute Toxizität an Gruppen von Ratten vom Stamm WISTAR mit einem Gewicht von etwa 130 g. Der p-Chlorphenoxyisobuttersäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester, der in Suspension in gummihaltigem Wasser (5 %) verwendet wird, wird in Dosen von 80, 200 mg und 400 mg/kg während 21 Tagen in einem Volumen von 1 ccm verabreicht. Die Vergleichstiere erhalten die gleiche Menge des Dispersionsmittels.

Die Gewichte der Tiere werden jeden Tag notiert. Nach 21 Tagen bemerkt man weder sichtbare Störungen, noch Fäkalauausscheidungsstörungen, und man stellt bei einer Dosis von 200 mg/kg 1 totes Tier auf 10 fest. Das Produkt beeinflusst nicht das Gewichtswachstum und stört die Funktion der Organe nicht, die die roten und weißen Blutkörperchen bilden, wie es die hämatologische Untersuchung nach Beendigung des Versuchs zeigt.

3.) Bestimmung der hypolipämischen Wirkung von p-Chlorphen-
oxyisobuttersäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylester

Die hypolipämische Wirkung wurde an der Ratte bestimmt gemäß dem Verfahren von Jacobs et coll., Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 119 (4), 1965, Seite 1117 bis 1120.

Männliche Ratten des Stammes WISTAR mit einem Gewicht von 160 bis 180 g werden 24 Stunden nüchtern gehalten. Das Produkt, das in gummiartigem Wasser (5 %) suspendiert verwendet wird, wird mit Hilfe der Speiseröhrensonde in Dosen von 20, 40 und 80 mg/kg verabreicht. 4 Stunden nach der Aufnahme des Produkts entnimmt man Blut, dessen Triglyceridgehalt man bestimmt.

Die Bestimmung verläuft wie folgt:

Man extrahiert die Serumlipoide mit Petroläther in Anwesenheit von Äthanol. Die Lipoidlösung wird wiederholtemale mit 87%-igem Äthanol behandelt. Man erhält so eine Lösung, deren oberer Teil die Glyceride enthält und deren unterer Teil die Phospholipoide enthält.

Man bestimmt den Glyceridgehalt durch Bestimmung des Glycerins durch periodische Oxydation und Bestimmung des Formaldehyds mit Hilfe Chromotropsäure.

Die folgenden Ergebnisse wurden erhalten:

Dosen	Triglyceridgehalt (in mg/100 ml Serum)	Verringerung in % in Bezug zu der Vergleichs- gruppe
Vergleichs- gruppe	39,8 mg	-
untersuch- tes Pro- dukt		
20 mg/kg	22,2 mg	44 %
40 mg/kg	24,8 mg	38 %
80 mg/kg	35,1 mg	12 %

009849/2079

ORIGINAL INSPECTED

Nach diesen Ergebnissen kann man feststellen, daß die hypolipämische Wirksamkeit des untersuchten Produkts sicher ist.

4.) Periphere vasodilatatorische Aktivität:

Die vasodilatatorische Aktivität des p-Chlorphenoxyisobuttersäure-cis-3,3,5-trimethylcyclohexylesters wurde an Albino-Meerschweinchen bestimmt, die etwa 400 g wogen, durch Auftreten einer Rötung des Ohrs.

Die Tiere waren nüchtern, und das Produkt wurde auf oralem Wege verabreicht, in Dosen von 100 und 200 mg/kg in wäßriger Suspension.

Man bestimmt die Zeit bis zum Auftreten einer Rötung der Ohren, wobei die Dauer dieser Rötung und die Intensität subjektiv von 0 bis +++ bewertet wurde.

Die folgende Tabelle vereinigt die erhaltenen Ergebnisse:

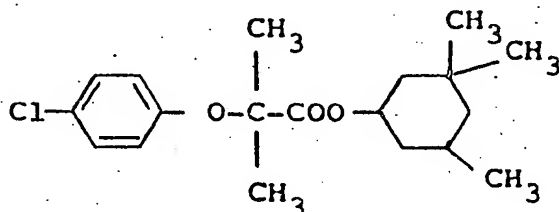
	Dosen	Latenz	Dauer	Intensität
Untersuchtes Produkt	100 mg/kg	11 Min.	17 Min.	+
	200 mg/kg	9 Min.	42 Min.	++

Diese Ergebnisse zeigen, daß das untersuchte Produkt eine deutliche periphere vasodilatatorische Wirksamkeit mit einer erhöhten Dauer bei einer Dosis von 200 mg/kg zeigt.

Patentansprüche

=====

- 1.) p-Chlorphenoxyisobuttersäure-3,3,5-trimethylcyclohexylester der Formel



in der cis- oder in der trans-Form oder in der Mischung.

- 2.) p-Chlorphenoxyisobuttersäure-^{cis-}3,3,5-trimethylcyclohexylester.
- 3.) p-Chlorphenoxyisobuttersäure-trans-3,3,5-trimethylcyclohexylester.
- 4.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die p-Chlorphenoxyisobuttersäure oder eines ihrer funktionellen Derivate mit 3,3,5-Trimethylcyclohexan-1-ol umsetzt, um den gewünschten p-Chlorphenoxyisobuttersäure-3,3,5-trimethylcyclohexylester zu bilden.
- 5.) Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das funktionelle Derivat der p-Chlorphenoxyisobuttersäure das Anhydrid oder ein Halogenid ist und die Umsetzung in Anwesenheit einer tertiären Base durchgeführt wird.
- 6.) Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Veresterung durch die p-Chlorphenoxyisobuttersäure in Anwesenheit eines sauren Katalysators oder eines Carbodiimids bewirkt.
- 7.) Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als aktives Mittel mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 1 enthalten.

009849/2079

- 8.) Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das wirksame Mittel mit einem inerten Träger zur Verwendung auf parenteralem, buccalem oder rektalem Wege versetzt wird.
- 9.) Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß den Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß das wirksame Mittel assoziiert ist mit einem anderen wirksamen Mittel ähnlicher, komplementärer oder synergistischer Wirkung.

009849/2079